

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

817

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

NGUYEN SON HUNG

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} Juillet 1943, à Tân-Hanh (Viet Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**L'insuffisance surrénale lente
d'apparence idiopathique
avec auto-anticorps anti-surrénalien**

A propos d'une observation

Président : M. BRICAIRE, Professeur

PARIS — 1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

NGUYEN SON HUNG

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} Juillet 1943, à Tân-Hanh (Viet Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**L'insuffisance surrénale lente
d'apparence idiopathique
avec auto-anticorps anti-surrénalien**

A propos d'une observation

Président : M. BRICAIRE, Professeur

PARIS — 1970



A MES PARENTS

A qui je devais tout et dont
les conseils m'ont permis
l'acquisition de ce diplôme

A MA FEMME

Avec tout mon amour

A MA PETITE FILLE CHERIE

A MES BEAUX-PARENTS

Avec tous mes respects

A MES FRERES ET SOEURS

Au sein ~~des~~ ^{desquels} je grandis

A MES BELLES-SOEURS ET BEAUX-FRERES

Avec toutes mes amitiés

A Monsieur le Professeur BRICAIRE
Professeur de Pathologie Médicale
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse

Hommages respectueux

A Monsieur le Professeur MOREAU

Professeur agrégé, Chef de service de médecine
à l'Hôpital Corentin Calton

Chevalier de la Légion d'Honneur

A qui je dois cette thèse



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551512_0038

Au Docteur PHILBERT,
Médecin assistant à l'Hôpital Corentin Celton

dont les conseils me sont indispensables
pour l'établissement de cette thèse

A MES MAITRES D'EXTERNAT

M. le Docteur FAUVET

M. le Docteur CHIGOT

M. le Professeur G. MATHE

M. le Docteur SIGWALD

M. le Professeur MINSKOWSKI

M. le Professeur MOREAU

M. le Docteur BARBIZET

M. le Docteur BRET

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES DE PROMOTION

- I N T R O D U C T I O N -

La définition de la maladie d'insuffisance surrénale lente idiopathique ou essentielle s'appuie sur deux critères principaux ; il s'agit d'une maladie caractérisée :

- sur le plan histo-pathologique, par une rétraction bilatérale des glandes surrénales avec, au niveau de leur cortex, des infiltrats de lymphocytes.

- sur le plan étiologique, par une absence totale de cause. En effet, on ne peut pas y mettre en évidence, ni une origine tuberculeuse, ni métabolique, ni vasculaire, ni antéhypophysaire.

Cette maladie a été, pendant longtemps, considérée comme très exceptionnelle, surtout en Europe, où récemment encore, sur 150 cas autopsiés, DE GENNES disait n'en avoir trouvé qu'un seul exemple.

Mais, depuis 1930, les auteurs anglo-saxons en ont souligné la fréquence croissante puisque, dans certaines de leurs statistiques, elle atteindrait jusqu'à la moitié des cas d'insuffisance surrénale lente.

On peut attribuer cet accroissement de la fréquence de la maladie aux progrès de l'immunologie qui ont permis de déceler avec plus de facilité et de précision l'anticorps anti-surrénales spécifique dans le sérum de malades qui en sont atteints, surtout dans les **pays** anglo-saxons où la tuberculose surrénalienne est plus rare qu'en Europe.

Cet anticorps anti-surrénalies pose actuellement le problème de sa pathogénie et de nombreux travaux tendent à lui attribuer une origine auto-immune.

L'insuffisance surrénale idiopathique est encore remarquable par :

- sa prédominance chez les femmes ;
- sa fréquente association à d'autres maladies par auto-anticorps ;
- sa tendance familiale.

Nous allons envisager successivement dans cette étude :

- 1°)- l'historique,
- 2°)- l'observation d'une malade,
- 3°)- l'anatomie-pathologie,
- 4°)- l'étude immunologique,
- 5°)- l'étude génétique,
- 6°)- la reproduction expérimentale de la surrénalite allergique,
- 7°)- le problème du diagnostic,
- 8°)- et enfin, la conclusion.

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

- HISTORIQUE -

L'insuffisance surrénale lente idiopathique était déjà connue d'Addison qui l'avait signalé comme étant due à une rétraction bilatérale des surrénales de nature non tuberculeuse.

Considérée pendant longtemps comme très rare, son diagnostic reposait essentiellement sur cette constatation anatomopathologique.

La première étude anatomique de cette affection fut réalisée par PHILIPS en 1899 puis reprise par SIMMONDS en 1904 et BITTORF. Depuis GUTTMANN en 1930 et BRENNER en 1938, de nombreux travaux ont été publiés mais c'est grâce à DUFFIN et FRIEDMAN qu'on doit une description précise des lésions anatomiques de cette affection.

Mais, si l'on connaît bien actuellement son caractère anatomique, le problème de son étiologie demeure entier. On cherche à lui incriminer une origine infectieuse (en particulier tuberculeuse ou virale), métabolique, vasculaire ou anté-hypophysaire. Mais, toutes ces causes sont peu probables car on n'arrive jamais à les mettre en évidence de façon certaine. A l'inverse, l'insuffisance surrénale idiopathique est justement caractérisée par cette absence de toute étiologie décelable.

Par ailleurs, on a noté sa fréquente association à des maladies pouvant faire incriminer un processus auto-immun. Dès 1848, ADDISON avait remarqué que l'association insuffisance surrénale lente idiopathique-anémie pernicieuse était plus qu'une

coïncidence, ce que tendent à confirmer les travaux de BLIZZARD, de MEECHAM et JONES en 1967. Les autres associations sont étudiées par :

- SCHMIDT en 1926 : avec les affections thyroïdiennes;
- CARPENTIER en 1964 : avec le diabète sucré;
- WHITEKER et collaborateurs en 1956, puis BLIZZARD, WU EPPER et FUDENBERG en 1967 avec l'hypoparathyroïdie idiopathique et la moniliase.

La mise en évidence d'auto-anticorps antisurrénalien est réalisée par ANDERSON et collaborateurs en 1957 dans le sérum d'une malade atteinte de thyroïdite et chez laquelle apparaît secondairement une insuffisance surrénale idiopathique, anticorps dont la spécificité a été démontrée par IRVINE en 1962.

Depuis cette date, grâce à l'essor que connaît l'immunologie, de nombreux travaux tendent à lui attribuer une origine auto-immune.

- ETUDE DE L'OBSERVATION -

Le dossier de l'insuffisance surrénale lente dite idiopathique, reste largement ouvert depuis plusieurs années. Néanmoins, multiples sont encore les problèmes suscités et toute nouvelle observation reste profitable. C'est pourquoi, il nous a paru intéressant de rapporter le cas que nous avons observé.

Melle M. B. - 21 ans - manutentionnaire, originaire d'ESPAGNE, d'une région minière d'Andalousie, est adressée dans le service au début de février 1970.

1°- Cette jeune malade, jusqu'alors en parfaite santé apparente, fut d'abord hospitalisée à l'hôpital de CREIL, en novembre 1969 pour ménisectomie droite.

Deux jours après l'intervention, brutalement apparaissent

- un collapsus cardio-vasculaire,
- des troubles digestifs avec douleurs abdominales et vomissements incoercibles.

L'hypothèse d'un accident thrombo-phlébitique fut éliminée en raison de l'absence de signes de thrombophlébite et de signes pulmonaires d'embolie.

Sous réanimation dont malheureusement on ne connaît pas les modalités exactes, cet épisode régresse rapidement mais récidive 10 jours plus tard dans des conditions à peu près identiques, sans causes déclenchantes apparentes, motivant alors son transfert à l'hôpital de SENLIS dans le service du Docteur PELLE vers la fin de novembre 1969.



2°- L'hypothèse d'une insuffisance surrénale aiguë est alors soulevée devant :

- une mélanodermie cutanéomuqueuse d'aggravation récente ;
- une asthénie marquée ;
- une tension artérielle à 9 - 7 avec soif et céphalées ;
- des troubles digestifs avec nausées, vomissements incoercibles et douleurs abdominales.

Diverses investigations sont faites :

- l'ionogramme sanguine post-critique montre :
 - . une hyponatrémie à 110 mEq/litre
 - . une hypochlorémie à 89 "
 - . une kaliémie limite à 4,8 "
- une réserve alcaline à 72 volumes pour 100 avec un pH à 7,47
- un delta cryoscopique corrigé à -0°51
- la numération formule sanguine donne :
 - . globules rouges : 3.400.000 - l'hématocrite est de 45 pour 100.
 - . leucocytes : 2.200 avec :
 - 54 pour 100 de lymphocytes
 - 5 à 8 pour 100 d'éosinophiles
 - 1 plasmocyte
- une vitesse de sédimentation à :
 - 25 - 1ère heure
 - 54 - 2ème heure



alors que la température est normale (37°).

- une glycémie à 0,64 g/litre et une courbe d'hyperglycémie provoquée (après équilibration des constances humorales) montrant une persistance de l'hypoglycémie réactionnelle au-delà de 150 minutes.

- l'électrophorèse donne, pour une protidémie de 65g/l

. albumine	55 %
. alpha I globuline	7 %
. alpha 2	" 16 %
. beta	" 12 %
. gamma	" 10 %.

- Les dosages des stéroïdes urinaires :

du 3.12.69	:	du 28.1.70
17 cétostéroïdes 1,40 mg/24 h.	:	10,9 mg/24 h.
17 hydroxystéroïdes 0,90 mg/24 h.	:	2,6 mg/24 h.
créatinine par 24 h.: 0,64 g.	:	1,70 g.

Devant cette insuffisance surrénale probable, révélée par un stress chirurgical, une recherche étiologique est entreprise et l'origine tuberculeuse semble devoir être écartée car :

- cette malade a été vaccinée au BCG en 1957 et depuis, les réactions tuberculiniques ne se positivent qu'à l'intra-dermo réaction tuberculinique à 40 unités et au timbre tuberculinique fort.

- la radiographie pulmonaire est normale et il n'existe pas de calcifications surrénaliennes à la radiographie sans préparation de l'espace supra-rénale.

3° - La malade est alors transférée dans le service du professeur MOREAU à l'hôpital Corentin Celton, au début de février 1970, pour confirmation du diagnostic et traitement.

- l'examen clinique retrouve la mélanodermie cutanéomuqueuse et la myasthénie à l'effort ;

- mais, sans qu'aucun traitement spécifique ne soit institué, à part une vitesse de sédimentation persistante à 30 et 60 en dehors de tout signe infectieux, le bilan biologique redevient normal :

. glycémie à 0,85 g/l

. numération-formule sanguine avec :

hématies 4840 000

leucocytes 6800 dont

52 % de polynucléaires
neutrophiles

3 % de polynucléaires
éosinophiles

1 % de polynucléaires
basophiles

41 % de lymphocytes.

ionogramme sanguine

Na 131 mEq /l

K 4,4 "

Cl 97 "

CO₃H 19 " réserve alcaline 43 vol/100.



Mais, le test de THORN au Synactène retard montre :

avant stimulation		:	après stimulation	
17 cétoS.	2,00 mg/24 h.	:	<u>1er jour</u>) 2,5	<u>(2è jour)</u> : 2,5 mg/24
17 hydroxyS	3,00 "	:	3,5	1,5 "
creatininurie	0,80 g/l	:	0,66g/l	0,60 g/l

donc, il existe une absence de réponses significatives.

La recherche immunologique révèle la présence d'anticorps anti-surrénaliens (méthode d'immunofluorescence indirecte).

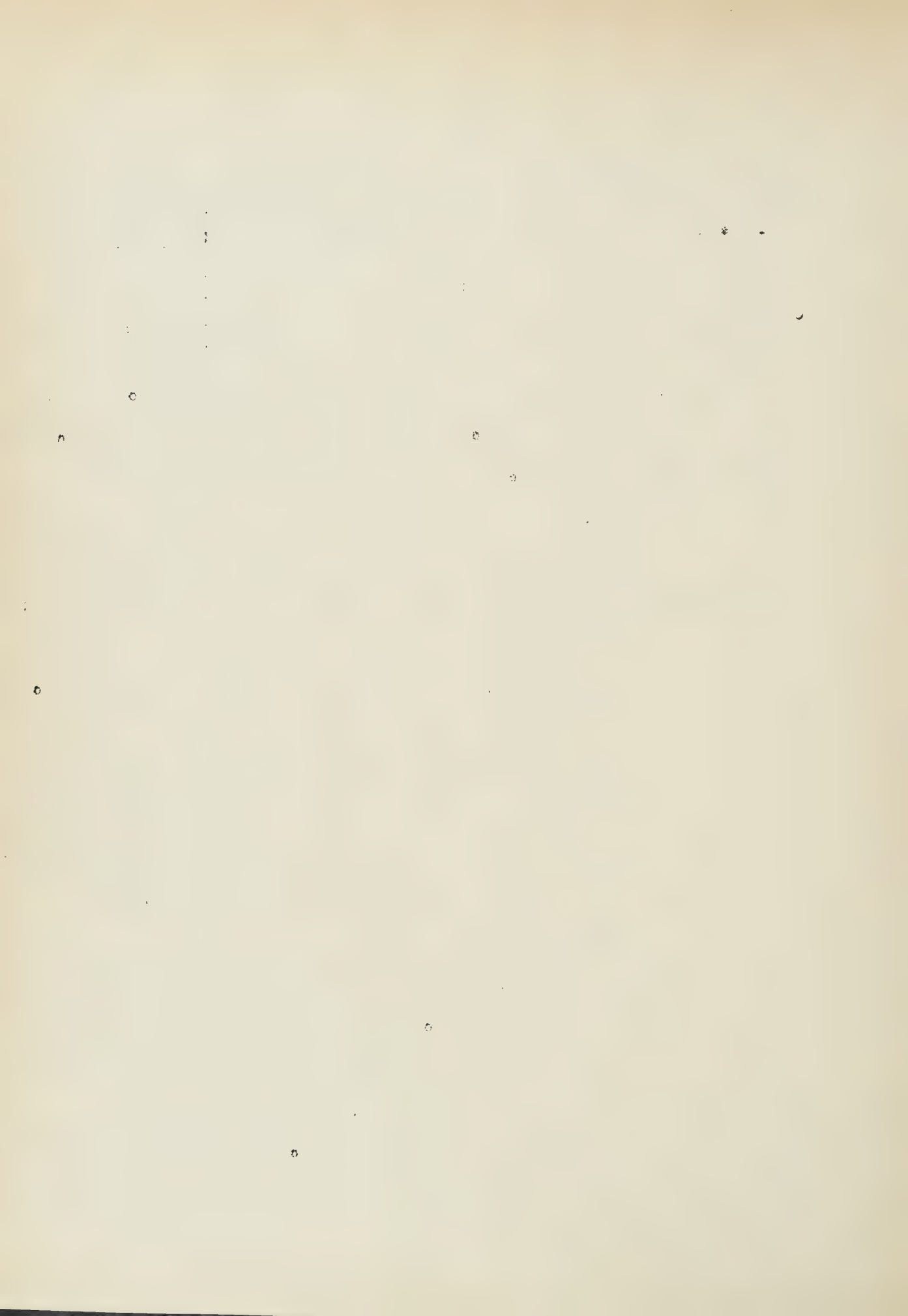
L'étude généalogique apporte la notion d'une prédisposition familiale à développer des maladies à caractère allergique;

- ascendants

- . père décédé des suites d'une pneumonie (sels d'or) en Espagne
- . mère également pigmentée mais sans aucun signe clinique pouvant évoquer une insuffisance surrénalienne; hypothyroïdienne depuis la ménopause.

- collatéraux

- . père d'une famille de 3 enfants
- . sa sœur cadette est suivie par le Professeur DECOURT pour hyperthyroïdie avec goître.
- . la plus jeune sœur est également très pigmentée. Elle aurait fait des accès



de dyspnées asthmatiformes non en rapport avec une origine infectieuse, déclenchée par l'effort.

- pas de mariages consanguins.

- parents du 1er degré

. du côté paternel : 1 tante asthmatique
1 oncle atteint d'ulcère
gastrique

. du côté maternel : rien à signaler.

- recherche d'affections associées

. corps thyroïde normal à la palpation
. pas de signes pouvant évoquer : - une hypoparathyroïdie
- une anémie de BIERMER.

- antécédents

. broncho-pneumonie étant enfant
. notions "d'aphtes" fréquentes
. notion de cystite de nature indéterminée régressant sans séquelles.

- recherche des auto-anticorps d'autres tissus

. anticorps anti-estomac
immunofluorescence indirecte : négatif



.anticorps anti-thyroïde

immunofluorescence indirecte : négatif.

. anti-thyroglubine : positif à 1/25 (test d'inhibition à l'hémagglutination).

- DISCUSSION ET CONCLUSION -

Bien que les dosages statiques des stéroïdes urinaires donnent des résultats difficilement interprétables en raison des valeurs inégales de la créatininurie par 24 heures, mettant en doute le bon recueil d'urine, les circonstances d'apparition du collapsus, l'ionogramme, l'exploration du métabolisme glucidique, la numération-formule sanguine et surtout le test de THORN pratiqué ultérieurement sont autant d'arguments en faveur d'une insuffisance surrénalienne latente révélée par un stress chirurgical.

Mais, notre observation présente 2 particularités :

1)- L'origine tuberculeuse de cette affection, éventualité la plus fréquente en Europe semble pouvoir s'éliminer sur un ensemble d'arguments cliniques et paracliniques :

- . vaccination au BCG en 1957 avec tests tuberculiniques faiblement positifs depuis
- . absence de lésions pulmonaires pouvant évoquer une tuberculose
- . absence de calcifications surrénaliennes.

En revanche, l'hypothèse d'une insuffisance surrénalienne par rétraction corticale semble plus plausible en raison de la découverte par l'immuno-fluorescence d'auto-anticorps anti-surrénalien dans le sérum de cette malade.

2)- D'autre part, l'existence d'un taux faible d'anticorps auto-thyroglobuline semble montrer le caractère diffus du processus auto-immun.



L'intérêt principal de cette observation réside dans le caractère particulièrement précoce du diagnostic d'insuffisance surrénalienne et la mise en évidence d'auto-anticorps anti-surrénaliens. D'après les données de l'interrogatoire, en l'absence du stress chirurgical qui a joué initialement un rôle révélateur (au sens propre et figuré du terme) dans cette maladie d'ADDISON, il n'aurait pas été possible de faire le diagnostic d'insuffisance surrénalienne lente en raison de la latence clinique complète. Ceci s'explique par le caractère encore compensé à l'état basal de l'insuffisance surrénalienne.

De telles formes d'insuffisance surrénalienne à leur tout début, diagnostiquables par les seules épreuves dynamiques n'ont été décrites à notre connaissance qu'à propos des insuffisances surrénaliennes tuberculeuses. De ce fait, il sera particulièrement intéressant de suivre d'une part l'évolution des auto-anticorps anti-surrénaliens en fonction de l'évolution traitée, (notamment leur éventuelle disparition à la longue comme cela a été dit (WUEPPER) -), d'autre part l'extension possible du processus auto-immun à d'autres viscères.

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE -

Les glandes surrénales étudiées proviennent habituellement de malades décédés d'insuffisance surrénale elle-même, d'où l'importance des lésions souvent observées.

Ces glandes surrénales sont souvent difficiles à repérer à l'examen macroscopique, car elles sont habituellement petites et rétractées. Ce n'est que sur la pièce fixée comportant la graisse supra-rénale, coupée en tranches de 2 millimètres que l'on retrouve de petites masses blanchâtres, fermes, en grains de riz. Cette atrophie porte exclusivement sur le cortex, la médullaire est parfaitement normale.

L'examen histologique montre des résidus de cortico-surrénale. La régression de ce parenchyme se fait sur le mode centrifuge d'après l'étude de plusieurs pièces. Souvent, la réticulée a totalement disparu, la fasciculée est réduite à quelques travées de cellules, la glomérulée est mieux conservée.

Les éléments cellulaires restants sont très altérés, de contours incertains. Les lipides ont disparu. Le cytoplasme est creusé de vacuoles, les noyaux sont dégénérés, picnotiques. Le tout évoque un aspect peu fonctionnel.

Mais, le fait caractéristique réside dans l'infiltration du cortex par des lymphocytes et quelques plasmocytes, avec des bandes de sclérose s'insérant entre les travées de cellules parenchymateuses. Ces infiltrats sont habituellement disséminés.



Parfois, quelques nodules pseudo-adenomateux témoignent d'un effort de régénération.

Les capillaires sont intacts. Il n'existe pas de lésions hémorragiques.

A côté de cet aspect inflammatoire chronique, le plus fréquent, certains auteurs signalent des cas où l'élément dominant est une sclérose avec quelques rares éléments mononucléaires non groupés. Le parenchyme y est réduit à quelques travées de cellules chromophiles, très riches en pigments lipofuchsiniques agencés en amas de 5 à 10. Ces cas correspondent à des malades jeunes souvent des adolescents ; l'atrophie surrénalienne y est particulièrement avancée.

Mais, quelque soit l'aspect observé, les lésions évoquent plutôt une rétraction par nécrose cellulaire qu'une atrophie de type vasculaire.

A côté de ces lésions surrénaliennes, l'insuffisance surrénale idiopathique, comme les insuffisances surrénaliennes d'une autre origine s'accompagne encore d'une hyperplasie généralisée des tissus lymphoïdes (glandes lymphoïdes et thymus), d'une infiltration lymphocytaire dans la thyroïde, l'anté-hypophyse.

En conclusion,

De cette étude anatomo-pathologique, nous retenons 3 points essentiels :

1)- atteinte élective du cortex surrénalien alors que le système vasculaire est commun pour le cortex et pour la médullaire. La différence avec l'insuffisance surrénalienne tuberculeuse

est ici fondamentale.

2)- sensibilité différente des 3 couches du cortex au processus destructeur.

3)- infiltration scléro-mononucléaire de type inflammatoire chronique du cortex surrénalien.

Ces 3 constatations nous suggèrent un processus de destruction bien orienté que ne pourraient expliquer ni une infection de quelque nature que ce soit, ni une cause métabolique ou vasculaire.

- ETUDE IMMUNOLOGIQUE -

L'insuffisance surrénale idiopathique est caractérisée par :

- la présence fréquente d'anticorps anti-surrénaux dans le sérum du malade alors qu'on n'en trouve jamais dans les insuffisances surrénales d'une autre origine.
- sa fréquente association à d'autres maladies par auto-anticorps comme
 - . la thyroïdite
 - . l'anémie pernecieuse
 - . l'hypoparathyroïdie idiopathique
- sa répartition familiale : l'anticorps anti-surrénaux est plus souvent présent dans le sérum des membres de la famille du malade que chez les sujets sans maladies dans leur parenté.
- des foyers d'infiltration par des lympho-plasmocytes au niveau du cortex surrénalien.

Toutes ces caractéristiques sont autant d'arguments en faveur d'une origine auto-immune de la maladie.



- TECHNIQUES D'ETUDES -

1)- L'immuno-fluorescence indirecte est le test de dépistage d'anticorps le plus utilisé.

2)- La réaction de fixation du complément, souvent couplée avec le test précédent, sert surtout à évaluer le taux d'anticorps.

3)- L'immun●-électrophorèse détermine la nature protéique des anticorps.

4)- Le test d'absorption par des broyats de tissu permet la localisation des antigènes et de différencier les types d'auto●-anticorps.

5)- Le test d'inhibition de la migration des lymphocytes détecte les cellules sensibilisées.

Nous allons envisager successivement :

- 1°)- l'anticorps anti-surrénales,
- 2°)- l'antigène surrénalien,
- 3°)- le phénomène d'hypersensibilité cellulaire,
- 4°)- la relation entre la médullo●-surrénale et l'anticorps anti-surrénales,
- 5°)- l'anticorps anti-surrénales et les autres maladies par auto-anticorps,
- 6°)- les cas familiaux,
- 7°)- les anticorps anti-surrénales et le tissu producteur d'hormones stéroïdes.

I)- Anticorps anti-surrénales

a - Sa fréquence dans l'insuffisance surrénale idiopathique.

IRVINE et ses collaborateurs ont trouvé :

22 cas sur les 35 insuffisants surrénaliens idiopathiques et idiopathiques probables alors que l'anticorps est absent chez les 16 cas tuberculeux témoins.

WUEPPER, sur un échantillon de 33 cas d'insuffisants surrénaliens dont :

22 idiopathiques

9 tuberculeux

2 cas rares, l'un par déficit en 17 hydroxylase

l'autre par thrombose veineuse,

a trouvé 14 cas parmi les 22 idiopathiques, présentant l'anticorps anti-surrénales.

D'autres auteurs donnent une fréquence suivante de la présence d'anticorps parmi les insuffisants surrénaliens idiopathiques

16 sur 32 et 36 sur 76 (BLIZZARD)

16 sur 35 (JULIE)

19 sur 27 et 32 sur 40 (LAMBERG)

8 sur 15 (IRVINE).

En définitive, d'après ces statistiques, l'anticorps anti-surrénale est présent dans 50 à 70 pour 100 des cas en moyenne dans le sérum des insuffisants surrénaliens idiopathiques.

Par ailleurs, on ne le retrouve jamais dans les autres insuffisances surrénales lentes sauf quelques exceptions :

Ainsi, IRVINE a trouvé un cas d'insuffisance surrénale tuberculeuse donnant une réaction de fixation du complément positive. Mais l'immuno-fluorescence a révélé que l'anticorps en question se fixe au niveau des cellules endothéliales des capillaires et non sur celles du parenchyme du cortex surrénalien.

De même, GOUDIE en a observé 2 cas avec auto-anticorps anti-surrénaux parmi les 27 insuffisants tuberculeux étudiés. WUEPPER pense que ces cas correspondraient soit à une association possible de ces 2 processus tuberculeux et immunitaires, soit à une prédisposition particulière de ces malades à développer une maladie immunologique sous l'effet stimulant de l'inflammation tuberculeuse.

Quoiqu'il en soit, l'anticorps antisurrénal peut ne se traduire par aucune manifestation morbide ; à l'inverse, il est des cas d'insuffisance surrénale idiopathique sans anticorps surrénaliens décelables. Mais, on a noté des cas d'insuffisance surrénale idiopathique survenant secondairement à l'apparition d'auto-anticorps antisurrénaux.

Si pour certains auteurs (BLIZZARD, GOUDIE), la présence d'auto-anticorps antisurrénaux est indépendante de la durée de la maladie, WUEPPER pense au contraire que ce dernier facteur pourrait avoir un rôle déterminant dans la présence, ou l'absence de cet auto-anticorps. A l'appui de cette hypothèse, il a présenté 11 cas d'insuffisance surrénale idiopathique étudiés moins

de un an après le diagnostic ayant tous l'anticorps antisurrénales. Par ailleurs, chez 2 cas étudiés très tôt, le taux d'anticorps anti-surrénales est particulièrement élevé. Il en déduit que l'existence d'anticorps antisurrénales est liée directement à la persistance du tissu surrénalien. En d'autres termes, plus la maladie est avancée dans son stade d'évolution, plus les lésions anatomiques seront importantes et plus le taux d'anticorps sera faible, et il risque de n'être plus décelé par les techniques usuelles.

Un autre argument en faveur de cette hypothèse est le cas d'un Cushing par hyperplasie avec anti-anticorps antisurrénales chez lequel l'anticorps disparaît après surrénalectomie bilatérale.

b - La nature de l'anticorps

Pour la plupart des auteurs, l'anticorps anti-surrénales est une immunoglobuline G et non A ou M.

Pour IRVINE, ce peut être encore un anti-beta dans certains cas.

Quoiqu'il en soit, cet anticorps est spécifique de l'insuffisance surrénale idiopathique.

Son point d'impact serait les mitochondres et surtout les microsomes intracytoplasmiques des cellules parenchymateuses de la cortico-surrénale : c'est à ce niveau qu'on localise l'antigène.



II)- L'antigène surrénalien

Retrouvé dans le tissu surrénalien de la plupart des mammifères, par l'immunofluorescence et par le test d'absorption, l'antigène surrénalien ne semble pas doué de spécificité d'espèce, car, réagissant avec les anticorps anti-surrénaux provenant d'organisme hétérologue.

D'après les résultats de reproduction expérimentale de la surrénalite allergique, il semblerait que seules, les surrénales soient capables d'induire la production d'anticorps anti-surrénalien spécifiques.

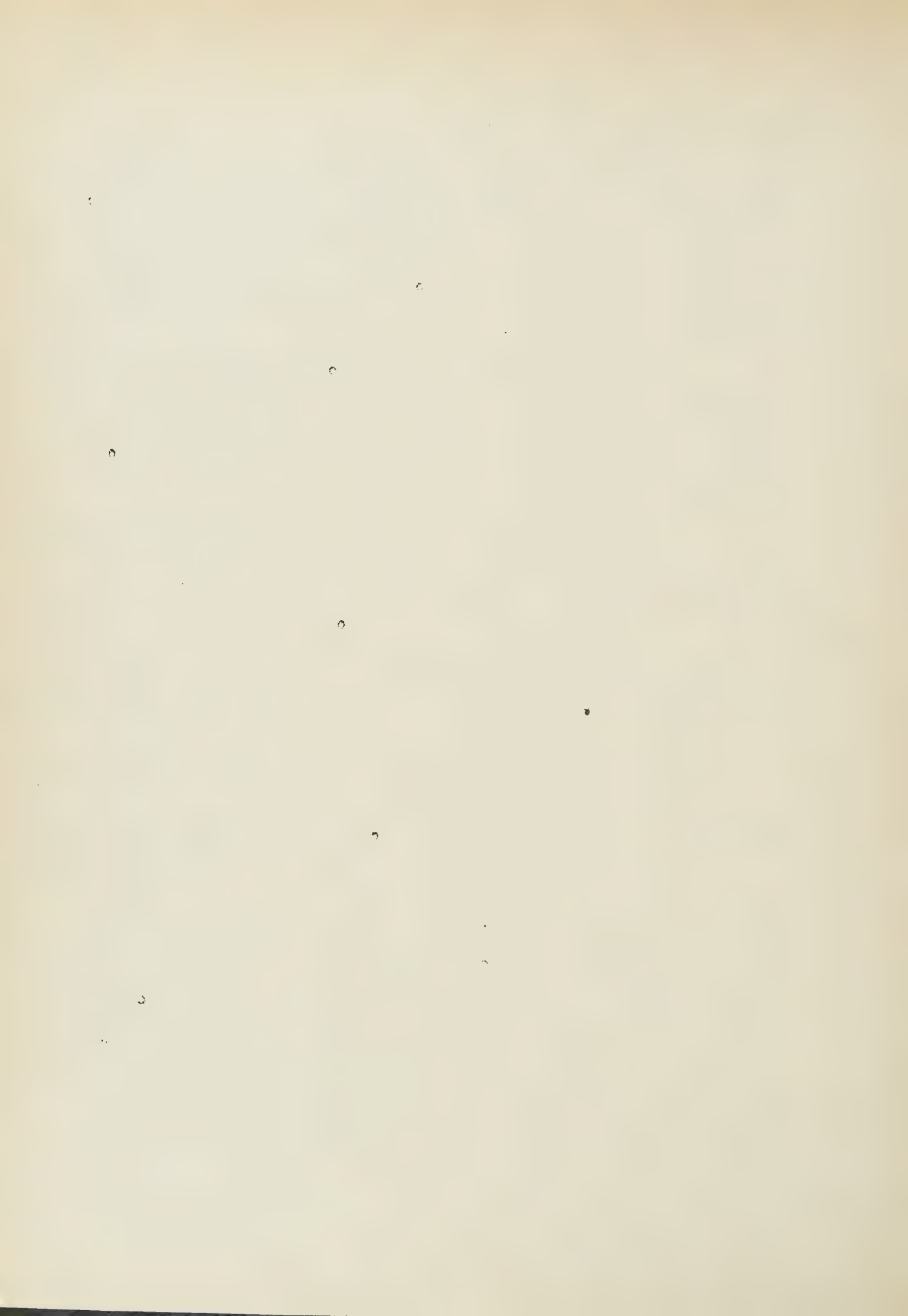
Quant à sa localisation exacte au niveau du cortex, les avis des différents auteurs sont assez divergents.

Pour IRVING, ce serait la zone glomérulée le siège essentiel mais le tissu surrénalien qu'il a utilisé pour le test d'immunofluorescence indirecte provient d'une pièce d'exérèse pour métastase cancéreuse et pour la maladie de CUSHING.

Pour WUEPPEN et ANDERSON, ce serait la zone fasciculoréticulée et son tissu d'étude provient des surrénales saines.

La reproduction expérimentale de la surrénalite fournit une réponse plus nuancée. Ainsi, en cas de lésions bénignes, seule la fasciculée est fluorescente ; en cas de lésions sévères, c'est surtout la zone glomérulée qui est la plus fluorescente.

En définitive, il nous semble que toutes les zones du cortex surrénalien soient antigéniques mais que ce pouvoir antigénique varie selon la zone considérée.



III)- Hypersensibilité cellulaire retardée

Deux raisons poussent à son étude :

1°- L'anticorps anti-surrénales qu'on a pu mettre en évidence dans le sérum de malades, n'est pas pathogène, car transmis passivement, il ne détermine aucun trouble au niveau des surrénales du receveur.

2°- L'existence d'infiltration par des lympho-plasmocytes dans le parenchyme surrénal.

Ces deux faits rendent l'hypersensibilité cellulaire indispensable pour expliquer le mécanisme de destruction tissulaire.

On l'étudie par la technique d'inhibition de migration des lymphocytes.

Ainsi, NURUP, ANDERSON, BENDIXEN, sur 20 cas d'insuffisance surrénale dont :

15 idiopathiques avec 14 à auto-anticorps décelable
et 5 tuberculeuses

ont trouvé que 9 des 15 cas d'insuffisance idiopathiques présentent une inhibition de la migration des lymphocytes, alors que dans le cas d'insuffisance surrénale tuberculeuse et des témoins, la migration lymphocytaire est normale ou subnormale.

Ce phénomène d'hypersensibilité cellulaire retardée ne semble pas avoir de rapport avec la durée de la maladie.

Il est à noter que sur les 9 cas ayant un test positif, 6 sont de sexe masculin et 3 de sexe féminin.

2

2

2

2

Cette inhibition prouve que les lymphocytes sont hypersensibilisées à l'antigène et que les lésions anatomiques observées pourraient être le fait de leur conflit mutuel.

Quant à la relation entre l'anticorps anti-surrénal et le phénomène d'hypersensibilité cellulaire, l'ignorance est encore complète à l'heure actuelle.

IV)- Relation entre médullo-surrénal et anticorps anti-surrénal

La fonction médullo-surrénale est explorée par l'épreuve à la perfusion de 2 D glucose.

WUEPPER, dans son étude sur 8 cas dont :

- 3 insuffisants surrénaliens idiopathiques
- 4 insuffisants surrénaliens tuberculeux
- 1 insuffisant surrénalien par thrombose veineuse,

a constaté que la fonction médullo-surrénale est presque normale dans l'insuffisance surrénale idiopathique, alors qu'elle est très perturbée dans les cas de tuberculose et de thrombose où le tissu médullaire est plus ou moins détruit.

Il apparaît donc un certain parallélisme entre la persistance de la fonction médullo-surrénales et la présence d'anticorps anti-surrénale dans le sérum du malade.

V - Anticorps anti-surrénales et autres maladies par auto-anticorps

Un des traits caractéristiques de l'insuffisance surrénale idiopathique est sa fréquente association à d'autres affections par auto-anticorps.

Ainsi, il n'est pas rare de retrouver dans le sérum des sujets qui en sont atteints, des auto-anticorps spécifiques d'autres tissus. et IRVINE a présenté le tableau ci-après :

Type d'insuf- fissance sur- rénale	Nombre de ma- lades	Présence d'anticorps anti							thyroïde + estomac ou SR
		thyroïde			estomac		thyroï- de ou estomac		
		Tg	Micro	Total	CP	Fl		total	
Idiopathiques	12	2	7	7	6	3	7	9	11
" probables	23	4	9	10	8	4	9	12	16
tuberculeux	16	1	2	2	1	-	1	3	3
témoins	51	2	4	5	4	-	4	8	8

Tg = thyroglobuline

Micro = microsomes

CP = cellules pariétales

Fl = facteur intrinsèque.

Ainsi, l'anticorps anti-surrénales s'associe souvent aux anticorps anti-thyroïde et anti-estomac dans l'insuffisance surrénale idiopathique, alors que cette association est rare chez le tuberculeux surrénalien et chez les témoins.

WUEPPER a trouvé sur 22 malades atteints d'insuffisance surrénale idiopathique :

- 8 cas où la maladie est isolée
- les 14 autres cas sont des associations diverses :
 - syndrome de SCHMIDT : 5 cas.

- insuffisance surrénale + insuffisance para-
thyroïdite + moniliase = 5 cas
- association avec un diabète sucré = 2 cas
- association avec une maladie de BASEDOW = 1 cas
- association avec une anémie pernicieuse = 1 cas.

Quoiqu'il en soit, les 2 auteurs sont unanimes pour reconnaître que cette association de maladies est très rare dans l'insuffisance surrénale d'une autre origine.

A noter que la présence de ces anticorps spécifiques n'entraîne pas obligatoirement des troubles cliniques évidents. Ainsi, certains sujets porteurs d'anticorps anti-thyroïdiens sont enthyroïdiques.

VI)- Cas familiaux

L'insuffisance surrénale idiopathique est souvent de répartition familiale. Ainsi, MERSHON et DIETRICH ont noté parmi les enfants d'un malade 3 cas avec insuffisance surrénale avec auto-anticorps anti-surrénaux et 1 cas avec auto-anticorps anti-surrénaux sans être malade.

De même, BLIZZARD a trouvé 4 cas d'hypoparathyroïdisme idiopathiques avec auto-anticorps anti-surrénaux parmi les descendants d'un malade. Ces 4 cas avec auto-anticorps anti-surrénaux font secondairement une insuffisance surrénale. A côté de ces études sur les enfants du malade, WUEPPER a encore constaté chez les parents de 1er degré du malade des sujets porteurs d'anticorps anti-surrénaux sans signes d'insuffisance surrénalienne idiopathique et des cas de thyroïdite, de myxoedème,



d'achlorydrie gastrique, notamment dans le sexe féminin.

IRVINE a présenté le tableau ci-dessous :

Dans la famille	insuffisance surrénale (malade)			
	idiopathique	idiopathique	probable	tuberculeux
thyroïde :				
. toxicose	1	2		-
. myxoedème	1	2		-
. goître enthyroïdien	-	1		-
Anémie pernicieuse	2	1		-
Hypothyroïdie	1	2		-
moniliase	-	3		-
diabète	2	5		-
polyarthrite rhumatoïde	-	1		-
asthme	1	2		-
eczéma	-	1		-

Ainsi, en cas d'insuffisance surrénale idiopathique, on note souvent des cas de maladies à caractères immunologique parmi les membres de la famille du malade, alors que cette éventualité est absente dans la tuberculose surrénalienne. Et notre observation tend à le confirmer.

En définitive, de toutes ces constatations, il apparaît une certaine prédisposition familiale à présenter des troubles immunologiques chez ces malades.



VII)- Anticorps anti-surrénales et tissu producteur d'hormones stéroïdiennes

ANDERSON et ses collaborateurs, en travaillant sur la spécificité de l'anticorps anti-surrénales ont trouvé 2 cas sur les 40 insuffisants surrénaux idiopathiques chez lesquels la réaction antigène-anticorps est également positive au niveau des tissus producteurs d'hormones stéroïdiennes :

- cellules hilaires et interstitielles de l'ovaire
- cellules de LEYDIG du testicule
- cellules de la thèque interne, du follicule de DE GRAAF
- cellules lutéiniques du corps jaune.

Sur le plan clinique, IRVINE et ses collaborateurs ont noté sur les 77 cas d'insuffisance surrénale idiopathiques, 5 cas où il existe soit des troubles précoces de la menstruation, soit des ménopauses précoces. Et parmi ces 5 cas particuliers, un possède l'anticorps anti-ovule et anti-spermatozoïde, 3 possèdent l'anticorps dirigé contre le trophoblaste placentaire.

Ces anticorps sont également anti-surrénaux et leur absorption par le tissu surrénal est complète.

En d'autres termes, le sérum restant n'a plus aucune réactivité avec les tissus producteurs d'hormones stéroïdiennes, car l'anticorps y est complètement absorbé par le tissu surrénal lors de la précédente étude.

Dans cette même étude, aucun anticorps anti-gonadique n'a été décelé chez les 34 insuffisants surrénaux tuberculeux et chez les sujets témoins composés de :



- 111 sujets sains contrôle équivalents au nombre d'insuffisants surrénaliens idiopathiques et tuberculeux,
- 43 sujets ayant une dysgénésie gonadique isolée,
- 50 femmes post-ménopausiques
- 251 sujets porteurs d'anémie de BIERMER ou d'affection thyroïdienne.

Dans une autre étude faite par TURKINGTON et LEBOVITZ, sur 32 cas d'insuffisance surrénalienne idiopathiques, on note 7 cas d'insuffisants gonadiques primaires associés dont :

- 3 par atrophie testiculaire
- 3 présentant une ménopause précoce
- 1 kyste de l'ovaire.

Mais, à l'inverse d'IRVINE, ces auteurs n'ont pas pu déceler d'anticorps correspondants. Mais ils ont noté que ces affections gonadiques peuvent survenir soit avant, soit après l'installation de l'insuffisance surrénalienne idiopathique. Il semble donc qu'il n'existe pas d'ordre chronologique dans l'apparition de ces affections.

Autrement dit, l'atteinte gonadique ne semble pas secondaire à l'atteinte surrénalienne, et il est possible que le facteur responsable leur soit commun.

Sur le plan expérimental, BARNETT, dans son étude de reproduction de la surrénalite allergique sur des lapins, a constaté que l'anticorps anti-surrénales réagit également avec les tissus gonadiques mais son étude de l'anticorps fut incomplète car ne comportant pas de tests sur du trophoblaste placentaire.



De même, LEVINE en examinant les gonades des rats LEWIS atteints de surrénalite allergique provoquée, y a souvent noté des lésions inflammatoires évoquant un processus allergique.

En définitive, toutes ces études semblent indiquer qu'il existe deux types d'anticorps anti-surrénaux :

- un anticorps spécifique de l'insuffisance surrénale idiopathique
- un autre anticorps rare réagissant aussi bien avec le tissu surrénalien que les autres tissus producteurs d'hormones stéroïdiennes.

De toute façon, ces différents auteurs sont unanimes quant à la localisation cortico-surrénale de l'antigène inducteur de ces anticorps puisque des essais de reproduction d'anticorps anti-surrénaux et anti-tissus producteurs d'hormones stéroïdiennes sont négatifs avec d'autres tissus que le tissu surrénalien.

IRVINE précise encore, par l'étude immunofluorescente indirecte sur des tissus surrénaliens provenant de différentes espèces animales et de l'homme, que cet antigène siège avec prédilection au niveau de la zone fasciculée du cortex surrénalien.

Cependant, s'il existe une possible communauté antigénique entre ces différents tissus comme tendent à le montrer les observations cliniques et les études expérimentales, la pluralité des anticorps paraît moins évidente du fait des tests d'absorption positifs avec ces différents tissus pour un même sérum d'une part, et que, d'autre part, l'absorption par le tissu surrénalien est souvent complète pour cet auto-anticorps "polyvalent".



EN CONCLUSION,

On peut dire que :

1°)- L'anticorps anti-surrénales est certainement caractéristique de l'insuffisance surrénalienne idiopathique. Dans quelques cas, il est encore doué d'action anti-tissus producteur d'hormones stéroïdiennes autres que les surrénales.

2°)- Cette maladie apparaît volontiers sur des sujets prédisposés à développer des maladies immunologiques en raison de sa fréquente association avec d'autres maladies par auto-anticorps.

3°)- Sa répartition familiale est statistiquement significative.

4°)- C'est une maladie élective du cortex surrénalien et plus précisément, de zones fasciculo-réticulés.

5°)- Le pouvoir pathogène semble lié aux lymphocytes sensibilisés à l'antigène surrénalien.

Sa nature auto-immune semble donc probable.



- ETUDE GENETIQUE -

Cette étude est justifiée du fait :

- de la fréquente association de l'insuffisance surrénale idiopathique à des maladies à caractère familial comme :
 - l'hypothyroïdie et la thyroïdite d'Hashimoto
 - le diabète sucré
 - l'anémie pernicieuse
 - l'hypoparathyroïdie et la moniliase.
- de la prédominance du sexe dans certains cas: O avant 20 ans
♀ après 20 ans.
- de la tendance familiale dans la répartition de la maladie.

Ces 3 faits sont autant d'arguments en faveur d'une détermination génétique de la maladie.

Comme dans toute étude génétique, deux questions se posent :

1)- S'il existe un ou plusieurs gènes responsable de la maladie et dans cette dernière éventualité, sont-ils allèles ou occupant des loci différents.

2)- Quels est le mode de transmission de la maladie ?

Ces différents problèmes ont été particulièrement étudiés par SPINNER, BLIZZARD et CHILDS dont les travaux serviront de base à cette étude.

Ces auteurs travaillent sur un échantillon de 140 familles comportant 182 malades.

Chacun de ces malades est étudié du point de vue clinique et biologique avec recherche d'auto-anticorps ; de même, un



questionnaire leur est remis portant sur :

- la consanguinité des parents,
- la composition de la famille avec mention de toutes les grossesses y compris les avortements,
- la date de début de la maladie,
- l'existence de cas de diabète, d'affections thyroïdiennes d'anémie pernicieuse, de moniliase parmi la fratrie, les parents, les grands-parents, ainsi que dans les branches collatérales.

R é s u l t a t s :

I)- Selon le sexe, la date de début de la maladie et sa répartition familiale

a - en cas d'insuffisance surrénale idiopathique isolé

(voir tableau ci-après)

Date de début de la mala- die	Insuffisance surrénale idiopathique						Le nombre total des cas
	familiale			non familiale			
	M	F	Total	M	F	Total	
0 à 9 ans	8	3	11	5	1	6	17
10 à 19 ans	2	1	3	5	1	6	9
20 à 29 ans	1	4	5	10	11	21	26
T o t a l	11	8	19	20	13	33	52

Ainsi, lorsque la maladie apparaît avant 10 ans, la prédominance de l'homme est nette (8 H : 3 F) et la maladie est de répartition familiale.



Après 20 ans, au contraire, la maladie s'observe surtout chez la femme : 4 F : 1 H et la répartition n'est pas familiale.

(A noter que ces auteurs entendent par répartition familiale les cas où il existe plus d'un malade parmi les enfants d'une famille).

b - En cas de syndrome de SCHMIDT (voir tableau ci-après)

Date de début de la mala- die	Syndrome de SCHMIDT						Nombre total des cas
	familial			non familial			
0 à 9	M	F	Total	M	F	Total	
0 à 9	1	0	1	0	0	0	1
10 à 19	6	3	9	2	3	5	14
20 à 29	1	6	7	2	9	11	18
Total	8	9	17	4	12	16	33

Avant 20 ans, il existe une prédominance chez l'homme et la maladie est de répartition familiale.

Après 20 ans, la prédominance est féminine et il n'existe pas de répartition familiale.



c - en cas d'insuffisance surrénale et hypoparathyroïdie idiopathique (voir tableau ci-après)

Date de début de la mala- die	insuffisance surrénalienne et para- thyroïdienne idiopathique						Nombre total des cas
	familiale			non familiale			
	M	F	Total	M	F	Total	
0 à 9	10	7	17	12	16	28	45
10 à 19	5	7	12	1	3	4	16
20 à 29	0	2	2	0	0	0	0
Total	15	16	31	13	19	32	65

La maladie apparaît surtout avant 20 ans.

Mais, statistiquement, la prédominance du sexe n'est pas significative ni la répartition familiale de la maladie.

d - En cas d'hypoparathyroïdie isolée (voir tableau ci-après :

Date de début de la mala- die	Insuffisance parathyroïdienne isolée						Nombre total des cas
	familiale			non familiale			
	M	F	Total	M	F	Total	
0 à 9	2	4	6	8	13	21	27
10 à 19	1	2	3	0	5	5	8
20 à 29	0	0	0	0	2	2	4
Total	3	6	9	8	20	28	39



La maladie apparaît souvent avant l'âge de 10 ans. Mais, sa répartition n'est pas familiale et elle prédomine chez la femme.

II)- Consanguinité

Ont été identifiées deux familles dont les parents sont cousins germains. Chez l'une d'elles, il existe 2 cas de maladies associées (insuffisance surrénale et hypoparathyroïdie), chez l'autre, un seul cas d'insuffisance parathyroïdienne isolée, parmi les enfants.

Mais, en raison de l'insuffisance de cas étudiés, tous ces résultats sont statistiquement ininterprétables.

III)- Mode de transmission de la maladie

Tous ces syndromes ne s'observent que chez les enfants de parents atteints; on pourrait donc penser à 1 transmission selon le mode autosomique récessif.

IV)- Identité de syndrome parmi les membres d'une famille

(voir tableau ci-après)

Parents	Nombre de familles	Nombre d'enfants atteints		
		ISR	ISR + IPT	IPT
ISR	16	18	0	0
ISR + IPT	12	5	2	5
IPT	8	0	2	10

ISR = insuffisance surrénale

IPT = " parathyroïdienne



Ainsi, si le malade est un insuffisant surrénalien ou parathyroïdique, il y a beaucoup de chance pour que ses enfants fassent une même maladie. En cas d'association pathologique, souvent une seule maladie apparaît chez l'enfant, mais il n'est pas dit qu'il ne fera pas plus tard une autre maladie et cette association sera identique à celle de ses parents.

De même, pour un couple d'enfants, la date de début de la maladie en cas d'association pathologique (insuffisance surrénalienne et parathyroïdienne ou syndrome de SCHMIDT) est souvent la même pour chacun des composants de cette association alors que l'insuffisance surrénale isolée peut apparaître à un moment quelconque de la vie de l'enfant.

V)- Maladies secondaires

Souvent ces malades et certains de leurs enfants développent secondairement d'autres maladies.

Ainsi, un insuffisant surrénalien peut faire secondairement une affection thyroïdienne ou un diabète et un insuffisant surrénalien et parathyroïdien, une moniliase, une affection thyroïdienne ou une anémie pernicieuse.



- I N T E R P R E T A T I O N -

De ces constatations purement statistiques, il apparaît que :

I)- Lorsque l'insuffisance surrénale idiopathique est isolée, survenant avant 20 ans, la transmission est mendélienne, selon le mode autosomique récessif. Quant à la prédominance du sexe masculin, elle pourrait suggérer l'intervention possible du chromosome sexuel Y. Par ailleurs, l'apparition de maladies secondaires chez ces sujets évoquerait la possibilité de mutation d'une gêne unique ou de couple de gènes allèles.

Mais, lorsque la maladie survient après 20 ans, surtout dans le sexe O , la diversité de la date de début de la maladie, +
l'absence de caractère familial dans sa répartition plaideraient plutôt en faveur d'une multiplicité génétique. Dans ce cas, la diversité de leur association dépendrait du génotype du sujet, de sa prédisposition génétique.

II)- En cas d'association initiale -

syndrome de SCHMIDT

insuffisance surrénalienne et parathyroïdienne idiopathique souvent manque le caractère familial dans leur répartition, de même la prédominance du sexe est très variable selon les cas.

Dans ce cas encore, il est vraisemblable qu'il existe plusieurs gènes mutants plus ou moins indépendants.



EN CONCLUSION,

Le caractère génétique de l'insuffisance surrénale idiopathique est donc probable.

Bien qu'on ignore encore le nombre de gens mutant responsables de la maladie et leur place sur les chromosomes, l'importance de cette étude ne saurait échapper car, en dehors des renseignements qu'elle pourrait apporter au pronostic de cette maladie, elle permettrait encore de conseiller judicieusement les mariages et les grossesses.



- ETUDE EXPERIMENTALE -

Bien que l'auto-immunisation soit une cause possible de l'insuffisance surrénale idiopathique, peu d'études expérimentales ont été réalisées jusqu'à ce jour.

Des reproductions de surrénalite allergique ont été décrites chez les cobayes et les lapins. Leur nature auto-immune est déduite du fait de la présence d'anticorps spécifiques anti-surrénaux et par analogie avec des faits observés dans l'encéphalite allergique expérimentale, modèle de maladie allergique expérimentale.

Nous allons reproduire dans cette étude, les travaux de LEVINE (1968) et de ses collaborateurs.

En raison de l'impossibilité de transférer passivement la surrénalite avec des cellules surrénaliennes ou le sérum de malade, LEVINE a eu recours à l'immunisation active des rats par des antigènes surrénaliens et le transfert passif de cellules lymphoïdes vivantes sensibilisées.



- METHODES -

1°)- L'immunisation active s'obtient en injectant un extrait de tissu surrénalien de cobayes (hétérologue).

- de rats WISTAR, FURTH, LXBN et CDF (homologue)

- de rats LEWIS (isologue)

à des rats LEWIS mâles de 8 à 12 semaines.

On ajoute l'adjuvant du vaccin PERTUSSIS,

l'adjuvant de FREUND,

soit isolément, soit les 2 associés.

2°)- le transfert passif se fait par transfert de lymphocytes vivants provenant d'animaux sensibilisés à l'antigène surrénalien.

RESULTATS

I - IMMUNISATION ACTIVE

Les différents résultats des 3 groupes sont reproduits dans le tableau ci-après :

Antigène surrénalien	Adjuvant	date du sacrifice	fréquence de surrénalite
Isologue	FREUND complet avec vaccin Pertussis	7ème jour	0/8
		8 "	12/91
		10	13/22
		14	14/14
		21	5/5
		27	0/4
	FREUND complet seul	10 14	0/2 4/4
Homologue	FREUND complet avec vaccin Pertussis	8	0/4
		10	3/4
		14	4/4
	FREUND incomplet + vaccin Pert.	14,20	7/9
	" seul	14,20	0/10
	Vaccin PERTUSSIS	20	2/3
	Rien	20	0/3
Hétérologue	FREUND + vaccin PERTUSSIS	9 - 14 - 21	0/13



Ainsi, seuls les extraits de tissu iso et homologue sont antigéniques.

Les adjuvants (FREUND et vaccin PERTUSSIS) augmentent nettement l'efficacité des antigènes. En leur présence, la surréna-
lite apparaît entre le 10ème et le 14ème jour dans une propor-
tion de 100 pour 100.

Mais, jusqu'au 8ème jour et après le 21ème jour, les résultats sont pratiquement négatifs.

L'efficacité de ces adjuvants varie selon le type de tissu utilisé. Dans le cas d'extrait de tissu isologue, il semble que le vaccin Pertussis ne soit pas indispensable bien que l'adjuvant de FREUND isolé ne donne qu'une lésion modérée et que le délai d'apparition de la maladie soit plus long. Par contre, il est essentiel lorsque l'expérience se fait avec l'extrait de tissu homologue puisque en son absence aucun résultat ne peut être obtenu.

Au point de vue hispathologique

La lère lésion observée est de type inflammatoire banal.

L'atteinte des cellules du parenchyme surrénalien apparaît secondairement et prédomine au niveau du cortex bien que les lésions soient diffuses.

Mais, les différentes zones du cortex ne sont pas également touchées. En cas de lésions bénignes, l'atteinte prédomine



au niveau de la zone fasciculée. Dans les cas sévères, les lésions apparaissent surtout à la jonction fasciculo-glomérulaire, et se traduisent alors par des plaques d'exsudation de fibrine et de nécrose cellulaire confluant et s'infiltrant à travers les travées cellulaires. Vers le 8ème, 10ème jour, ces foyers de nécrose sont entourés de mononucléaires pleiomorphes, puis de cellules épithélioïdes vers le 14ème jour. Par contre, on ne note pas de présence de cellules géantes, ni de lésions hémorragiques. Une atteinte endothéliale capillaire paraît donc exclue.

A côté de ces lésions surrénaliennes, d'autres tissus sont également touchés par la préparation administrée. On note ainsi :

- une suppuration des granulomes ganglionnaires
- une polyarthrite rhumatoïde
- des nodules auriculaires
- une nécrose hémorragique de la rate vers le 11ème jour.

Mais ces lésions sont plutôt en relation avec les adjuvants car administrés seuls, ils donnent les mêmes résultats.

A propos du rôle favorisant des adjuvants, on pourrait se demander si une lésion préalable n'est indispensable pour qu'il y ait une surrénalite.

A noter que l'hypophyse, le pancréas, le foie, les reins sont indemmes. Mais des lésions minimales sont fréquentes au niveau de la thyroïde, du testicule, du tissu nerveux.



II - TRANSFERT PASSIF

LEVINE procède à 3 séries d'expériences.

- Dans sa 1ère expérience, il utilise 16 donneurs qui sont des rats LEWIS sensibilisés à l'extrait de tissu surrénalien. Vers le 10ème jour, alors que plus de la moitié des donneurs ont la surrénalite, des lymphocytes leur seront prélevés et administrés à 4 receveurs dont 2 ont été surrénalectomisés 10 jours auparavant.

Sacrifiés au 7ème jour, seul un rat receveur non opéré présente des lésions discrètes, les 3 autres ont leurs surrénales intactes.

- Dans sa 2ème et 3ème expérience, LEVINE utilise respectivement 40 et 48 rats donneurs. Le prélèvement de lymphocytes est fait au 8ème jour quand 3 et 7 rats donneurs de chaque série ont la surrénalite.

Les receveurs y sont répartis en 2 groupes :

- dans le groupe I recevant $0,35 \times 10^9$ lymphocytes, un seul rat receveur présente des lésions minimales de la surrénale ;
- dans le groupe II, recevant $1,4 \times 10^9$ lymphocytes, 5 rats receveurs ont la surrénalite dont

2 importantes

1 modérée (ces 3 receveurs sont sacrifiés au 7ème jour)

2 minimales (sacrifiés au 6ème jour)

Les autres tissus (hypophyse, thyroïde, testicule, système nerveux central) sont pratiquement indemnes.



Il apparait donc que le succès de l'expérience soit fonction :

- du nombre de cellules administrées
- de la précocité de la date de sacrifice des donneurs

On pourrait se demander s'il y a une possibilité pour les donneurs de transférer des antigènes et adjuvants aux receveurs, mais plusieurs arguments semblent l'écarter :

- le délai d'apparition de la surréналite de 6 à 7 jours chez les receveurs est trop court comme temps d'incubation ;
- même après le 8ème jour, nous avons vu que les lésions sont minimales ;
- il est possible d'obtenir le même résultat en 24 heures avec des doses inférieures mais répétées, à condition que des lésions non spécifiques soient réalisées au préalable au niveau des surrénales cibles ;
- de plus, dans les conditions d'expériences présentes, les antigènes surrénaliens sont tous détruits par la chaleur.

Ce test de transfert passif de lymphocytes est spécifique car leur sensibilisation par d'autres extraits de tissu ne donne pas de lésion surrénaliennes.



- INTERPRETATION ET CONCLUSION -

Cette reproduction expérimentale de la surrénalite allergique se donne pour but d'étudier le pouvoir antigénique du tissu surrénalien.

Avec les rats LEWIS, comme animaux d'expérience, les résultats ne sont positifs que pour des extraits de surrénales iso et homologues. Il y a donc une spécificité d'espèce et de race. Sur ce point, il y a une discordance avec les faits observés chez l'homme car l'antigène apparu au cours de l'insuffisance surrénale idiopathique avec auto-Ac réagit avec l'anticorps anti-surrénal provenant de la plupart des mammifères.

De plus, les cellules épithélioïdes de la surrénalite expérimentale ne sont pas retrouvées dans l'insuffisance surrénale idiopathique avec auto-Ac.

Néanmoins, ces expériences ont le mérite de démontrer le caractère immunitaire de la surrénalite car :

- provoquée par un antigène spécifique,
- réponse spécifique aux cellules lymphoïdes sensibilisées à l'antigène surrénalien.

Quand à l'anticorps anti-surrénales dont l'apparition est concomitante, il semble ne jouer aucun rôle dans le déclenchement de la surrénalite car transmis passivement, on n'en obtient aucun résultat.

L'anticorps anti-surrénal serait donc un témoin, une conséquence de la maladie plus qu'un facteur responsable.



- PROBLEME DIAGNOSTIQUE -

L'insuffisance surrénalienne dite idiopathique avec auto-anticorps anti-surrénaux entre dans le cadre des insuffisances surrénales lentes. Bien que notre observation ait montré un cas d'apparition brutale, il est vraisemblable que notre malade fasse une forme latente que vient révéler l'intervention chirurgicale.

Il nous apparaît que le problème diagnostique majeur consiste à différencier l'insuffisance surrénale idiopathique des insuffisances surrénales d'une autre origine, en particulier l'insuffisance surrénale tuberculeuse en raison de sa fréquence en Europe et surtout en France et l'insuffisance surrénale par hypopituitarisme en raison de l'atrophie surrénalienne qu'elle entraîne.

L'origine tuberculeuse est rapidement évoquée devant un malade ayant des antécédents de tuberculose viscérale, un test tuberculinique positif et chez lequel il existe une calcification des surrénales à la radiographie sans préparation de l'espace supra-rénale.

A défaut de cette calcification surrénalienne dont on connaît l'inconstance, l'existence de lésions cicatricielles de tuberculose pulmonaire, ostéo-articulaire ou génito-urinaire pourrait également orienter. Mais, il n'est pas rare que tous ces éléments soient absents et devant une insuffisance surrénale apparemment idiopathique, il est difficile d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic de tuberculose surrénalienne. Certes,



un test tuberculinique positif a une certaine valeur mais un malade peut parfaitement faire une primo-infection tuberculeuse longtemps auparavant et présenter secondairement une insuffisance surrénalienne idiopathique. Dans cette dernière éventualité aura une valeur formelle la présence d'anticorps anti-surrénalien dans le sérum de ce malade, en dehors de l'examen histologique.

Quant à l'insuffisance surrénale par hypopituitarisme, la distinction est habituellement plus facile avec l'insuffisance surrénale idiopathique car y manque la mélanodermie typique. Au contraire, ce malade est d'une pâleur impressionnante. Par ailleurs, il existe souvent une hypogonadisme et une hypothyroïdie orientant rapidement vers une insuffisance polyendocrinologique d'origine haute.

Enfin, il est rare qu'on soit amené à discuter une insuffisance surrénale d'origine syphilitique, amyloïde,

- par métastase cancéreuse
- dans les leucémies, la maladie de Hodgkin,
car souvent le contexte y est évocateur.

En définitive, les arguments majeurs en faveur d'une insuffisance surrénale idiopathique restent :

- l'absence de toute étiologie décelable
- la présence d'anticorps anti-surrénaux spécifiques



- l'association éventuelle de cette maladie à d'autres affections par auto-anticorps soit chez ce malade, soit parmi les membres de sa famille ;
- le critère histologique en dernier lieu.

- EN CONCLUSION -

Parmi les causes d'insuffisance surrénale lente, lorsque la tuberculose a été éliminée sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques, on peut parler d'insuffisance surrénale lente idiopathique par rétraction corticale, éventualité assez rare en FRANCE mais fréquente dans les pays anglo-saxons.

Dans certains cas, cette insuffisance surrénale idiopathique peut s'identifier à une maladie auto-immune. En effet, le cortex surrénalien y est le siège d'une infiltration de lymphoplasmocytes comme dans la maladie d'HASHIMOTO et l'anticorps anti-surrénalien spécifique est présent dans le sérum de ces malades. De même, sont observées des cellules immunologiquement compétentes décelables par l'existence d'une hypersensibilité cellulaire de type retardé. En plus de ces arguments anatomo-pathologiques et immunologiques, l'hypothèse d'une origine auto-immune de cette affection s'appuie encore

1°- sur des données expérimentales : des reproductions de surrénalite allergique ont été réalisés sur des rats LEWIS, soit par immunisation active par injection de tissu surrénalien iso ou homologue ; soit par transfert passif de lymphocytes vivants sensibilisés à l'antigène surrénalien.

2°- sur le fait qu'on trouve souvent dans le sérum de ces malades d'autres auto-anticorps spécifiques d'autres tissus, anti-thyroïde, anti-gastrique et parathyroïdien en particulier.



Mais, la signification de ces auto-anticorps n'apparaît pas certaine et leur présence sur le plan biologique ne se traduit pas obligatoirement par des manifestations morbides ; à l'inverse, l'association morbide dont on connaît la fréquence chez ces malades peut très bien exister sans que ces auto-anticorps soient retrouvés.

En d'autres termes, si bien évidemment de tels auto-anticorps traduisent l'existence d'un conflit immunologique au niveau de ces différents tissus, leur valeur "pathogène" n'apparaît pas toujours évidente.

3°- sur des arguments génétiques et on note assez souvent une certaine prédisposition familiale à cette maladie, de même une possibilité de sa transmission selon le mode autosomique récessif d'après les études généalogiques ;

Il est possible qu'il n'existe qu'un dénominateur commun à toutes ces maladies avec auto-anticorps (insuffisance surrénale idiopathique, hypoparathyroïdie, thyroïdie d'HASHIMOTO, anémie pernicieuse, en particulier) et que le mécanisme responsable serait déterminé par une mutation d'un gène unique ou de couples de gènes allèles.

Quoiqu'il en soit, sur le plan pratique, mise à part l'insuffisance médullo-surrénale qui serait plus propre à l'étiologie tuberculeuse (WUEPPER) l'insuffisance surrénale lente par auto-anticorps ne se distingue guère sur le plan clinique et évolutif de l'insuffisance surrénale tuberculeuse.

Dans un cas comme dans l'autre, des formes latentes sur le plan clinique peuvent s'observer et être brutalement et dramatiquement révélées par un collapsus sévère, à l'occasion



d'un stress, chirurgical par exemple, et l'observation de notre malade en offre une démonstration évidente.

C'est dans ces formes d'insuffisance surrénale lente ~~infr~~-clinique, qu'en l'absence d'arguments en faveur d'une étiologie tuberculeuse, la mise en évidence d'auto-anticorps anti-surrénaux apporte une contribution non négligeables à son diagnostic, dans la mesure où les tests hormonaux ne sont pas décisifs à priori et si l'on n'a pas pris soin de répéter avec toutes les précautions indispensables les épreuves dynamiques.

C'est encore dans de telles formes que la surveillance de l'évolution non seulement de l'auto-anticorps anti-surrénalien mais aussi des autres auto-anticorps éventuels, est particulièrement intéressante à considérer en fonction du temps et du traitement substitutif adapté.

VU le Président de la Thèse

M. le Professeur BRICAIRE

VU le Recteur

M. MALLET

VU le Doyen

M. le Professeur BROUET



- BIBLIOGRAPHIE -

I - Encyclopédie médico-chirurgicale - Endocrinologie

Résultats d'étude immunologie dans les insuffisances
cortico-surrénales et parathyroïdienne idiopathique.
H. BECK 10015 A - 10

Syndrômes surrénaux : les insuffisances surrénales
J. DECOURT - 10015 A - 10

2 - Immunologie générale et immunologie médicale - page 150
les maladies par auto-immunisation
F.P. MERKLEN et P. BERTHAUX

3 - Semaine des hôpitaux 41ème année n° 4 - n° 3/1 - 14 janvier
1965 - p. 173 -
Atrophies surrénaliennes - étude anatomo-clinique de
63 observations.
A. BATZENSCHALER et ...

4 - Thèse de doctorat en médecine PARIS 1965 - n° 946
Le concept de maladie avec auto-immunisation
revue de la littérature
D. BLANCHE

5 - Clinical and experimental Immunology 1968/3 # 107/117
Immunological features of idiopathic Addison's disease :
an antibody to cells producing steroid hormones/ -
J.R. ANDERSON.

6 - LANCET - 1966 - I - 441
CUSHING's syndrome with adrenal medullary insufficiency
and adrenal auto-antibodies
JC WEGIENKA, K.D. WUEPPER

7 - Clinical and experimental immunology - 1969 - 4,355 - 363
Anti-adrenal, cellular hypersensitivity in ADDISON's
disease
J. NERUP, V. ANDERSEN, and G. BENDIXEN.

8 - Clinical and experimental immunology - 1969 - 4 - 489 - 503
The further characterization of autoantibodies reactive
with extra-adrenal steroid-producing cells in patients
with adrenal disorders.
W.J. IRVINE, MOIRA M.W., CHAN, and LAURA SCARTH.



- 9 - LANCET - 1968 # 2.,883
Immunological aspects of premature ovarian failure
associated with idiopathic ADDISON's disease.
W.J. IRVINE, MOIRA M.W. CHAN & Laura SCARTH..
- 10 - American Journal of medecine - 1969 - volume 46 - p.206
Immunologic aspects of adrenocortical insufficiency
KIRK D. WUEPPER, LAURENCE C. WEGIENKA & FUDENBERG
- 11 - Journal of clinical endocrinology and metabolism - 1968 -
28 - 795
Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic
ADDISON 's disease and hypoparathyroidism
MIRIAM W. SPINNER, ROBERT M. BLIZZARD & BARTON CHILDS.
- 12 - Proceedings of the Royal Society of Medecine - 1968 - 6 I/271
5 - Auto-immunity in endocrine disease : clinical
and immunological association in adrenal disorders
IRVINE
- 13 - LANCET - 1967 - I040 - 2
Auto immunity in idiopathic ADDISON's disease
- 14 - LANCET -- 1966 - I/II7 3 - 6
Auto antibodies in ADDISON's disease -
GOUDIE

1. The first part of the report is devoted to a general survey of the situation in the country. It is found that the country is in a state of general depression, and that the people are suffering from want and distress. The cause of this is attributed to the war, and the consequent destruction of property and the loss of life.

2. The second part of the report is devoted to a description of the state of the country. It is found that the country is in a state of general depression, and that the people are suffering from want and distress. The cause of this is attributed to the war, and the consequent destruction of property and the loss of life.

3. The third part of the report is devoted to a description of the state of the country. It is found that the country is in a state of general depression, and that the people are suffering from want and distress. The cause of this is attributed to the war, and the consequent destruction of property and the loss of life.

4. The fourth part of the report is devoted to a description of the state of the country. It is found that the country is in a state of general depression, and that the people are suffering from want and distress. The cause of this is attributed to the war, and the consequent destruction of property and the loss of life.

5. The fifth part of the report is devoted to a description of the state of the country. It is found that the country is in a state of general depression, and that the people are suffering from want and distress. The cause of this is attributed to the war, and the consequent destruction of property and the loss of life.

6. The sixth part of the report is devoted to a description of the state of the country. It is found that the country is in a state of general depression, and that the people are suffering from want and distress. The cause of this is attributed to the war, and the consequent destruction of property and the loss of life.

7. The seventh part of the report is devoted to a description of the state of the country. It is found that the country is in a state of general depression, and that the people are suffering from want and distress. The cause of this is attributed to the war, and the consequent destruction of property and the loss of life.

8. The eighth part of the report is devoted to a description of the state of the country. It is found that the country is in a state of general depression, and that the people are suffering from want and distress. The cause of this is attributed to the war, and the consequent destruction of property and the loss of life.

9. The ninth part of the report is devoted to a description of the state of the country. It is found that the country is in a state of general depression, and that the people are suffering from want and distress. The cause of this is attributed to the war, and the consequent destruction of property and the loss of life.

10. The tenth part of the report is devoted to a description of the state of the country. It is found that the country is in a state of general depression, and that the people are suffering from want and distress. The cause of this is attributed to the war, and the consequent destruction of property and the loss of life.

